



ЭКССУДАТИВНАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ У ДЕТЕЙ

Тина Бордий

Экссудативная энтеропатия (ЭЭ) или диарея с потерей белка (*protein-losing enteropathy – PLE*) — клинический синдром, при котором вследствие различных причин происходит потеря сывороточных белков через желудочно-кишечный тракт. Несмотря на то, что термин «энтеропатия» предполагает поражение тонкой кишки, потеря белка при ЭЭ может также происходить через толстую кишку, а также желудок и иногда пищевод. Механизм потери белка при ЭЭ у детей ничем не отличается от такового у взрослых, однако структура причин этого состояния в детском возрасте имеет определенные отличия

ЭЭ может быть как первичным проявлением болезни, так и субклиническим компонентом различных заболеваний. Уже давно было отмечено, что у некоторых пациентов развивается гипоальбуминемия в отсутствие нефротического синдрома, заболеваний печени, потерь белка через кожу или дыхательные пути, а также при достаточном поступлении белка с пищей.

В таких случаях ранее ставился диагноз «идиопатическая гипопроотеинемия» (также употреблялись термины «отечная болезнь», «нефроз без нефроза»). И лишь после разработки методов диагностики, позволяющих идентифицировать наличие сывороточных белков в кале, стало возможным выявление истинных причин считавшейся идиопатической гипопроотеинемии.

В 1949 году *Albright* и соавт. продемонстрировали увеличение обмена белка у пациентов с ЭЭ. В 1958 году *Citrin* и соавт. впервые исполь-

зовали радиоизотопные методы для подтверждения факта наличия белков сыворотки крови в кале. В дальнейшем эти методы совершенствовались, было предложено несколько методик с использованием различных веществ, меченых радиоактивными изотопами, но серьезный прогресс в изучении патогенеза ЭЭ стал возможен после того, как *Crossley* и *Elliot* в 1977 году доказали, что определение концентрации 1-антитрипсина (A1-AT) в кале является простым и надежным способом идентификации потери белка через ЖКТ. Этот метод позволил выявить целый ряд различных заболеваний и состояний, при которых имеет место явная и субклиническая ЭЭ.

Патофизиология

Патофизиология

Известно несколько механизмов потери белка через ЖКТ. Среди них:

- 1) нарушение оттока лимфы;
- 2) эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ;
- 3) дисфункция кишечного эпителия в отсутствие макроскопических изменений.

Обструкция в лимфатических путях любой этиологии может привести к повышению давления в лимфатических сосудах ЖКТ, застою лимфы и протеканию белков из расширенных лимфатических капилляров кишечных ворсин в просвет кишечника. Если скорость потери альбумина превышает скорость его синтеза, развивается гипоальбуминемия и, как следствие, – отеки. Помимо альбумина, в просвет кишечника попадают и другие компоненты лимфы, такие как лимфоциты, иммуноглобулины и гидрофобные молекулы типа холестерина, липидов и жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К). Именно поэтому у пациентов с ЭЭ, развившейся вследствие нарушений лимфооттока, нередко выявляется лимфопения, гипогаммаглобулинемия, стеаторея и симптомы дефицита жирорастворимых витаминов. Несмотря на потерю иммуноглобулинов, иммунный ответ обычно не нарушается, т. к. синтез иммуноглобулинов не страдает.

Множество различных инфекционных и неинфекционных заболеваний, при которых имеет место воспаление и деструкция (эрозивно-язвенные процессы) слизистой оболочки ЖКТ, могут сопровождаться ЭЭ. Но поскольку нарушений лимфооттока в этих случаях нет, то отсутствуют лимфопения и потеря иммуноглобулинов.

Роль эпителиальной дисфункции в развитии ЭЭ подтверждена в экспериментальных исследованиях. В частности, показано, что уменьшение количества гепарансульфат-содержащих протеогликанов на базолатеральной поверхности кишечных эпителиоцитов приводит к повышенной проницаемости клеточной мембраны для сывороточных белков. Исследования *in vitro* также продемонстрировали, что снижение количества этих протеогликанов не только само по себе вызывает ЭЭ, но также потенцирует эффекты других предполагаемых факторов, таких как провоспалительные цитокины и повышенное давление в лимфатических сосудах.

Список возможных причин ЭЭ, сгруппированных по описанному выше принципу, приведен в табл. 1.

Диагностика

Основными клиническими проявлениями ЭЭ являются отеки и гипопро-теинемия. На первом этапе диагностики важно исключить другие причины

Табл. 1.

Нарушения лимфооттока (отеки и гипопро-теинемия сочетаются со стеатореей, лимфопенией, гипогаммаглобулинемией, дефицитом жирорастворимых витаминов)	
1) Обструкция кишечных лимфатических сосудов	
<i>Первично-кишечная лимфатическая обструкция</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Первичная кишечная лимфангиэктазия – врожденная аномалия лимфатических сосудов, дренирующих кишечник. Аналогичные изменения могут наблюдаться и в других частях тела, приводя к асимметричным отекам. Может встречаться у пациентов с синдромом Шерешевского–Тернера, Нунан. Внутривутробно может проявляться изолированным асцитом плода. 	
<i>Вторичная кишечная лимфангиэктазия.</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Болезнь Уиппла. Туберкулез. Саркоидоз. Лучевой энтерит. Отравление мышьяком. Мальротация/заворот. 	<ul style="list-style-type: none"> Лимфома. Амилоидоз. Ретроперитонеальный фиброз или опухоль. Инфильтрация кишечника при лейкомии, болезни Гоше, гистиоцитозе Х и младенческом системном гиалинозе.
2) Кардиальные причины повышенного системного венозного давления.	
<ul style="list-style-type: none"> Состояние после процедуры Fontan (паллиативное оперативное лечение синих пороков сердца, при котором из кровотока исключается правый желудочек). У 13,4% пациентов, перенесших операцию Fontan, в течение последующих 10 лет развивается ЭЭ. Смертность, связанная с этим осложнением, составляет около 56% в течение 5 лет. Единой концепции патогенеза этого осложнения нет, выдвигались различные гипотезы, включая раннее послеоперационное повышение центрального венозного давления, снижение эластичности сосудов легких и повышение уровня фактора роста гепатоцитов в сыворотке крови. Констриктивный перикардит, включая перикардит при семейной средиземноморской лихорадке. Застойная сердечная недостаточность. Кардиомиопатия. 	
Генетические причины	
<ul style="list-style-type: none"> Врожденные расстройства гликозилирования (нарушается образование гепарансульфат-содержащих протеогликанов). Ювенильный полипоз. 	
Воспалительные заболевания ЖКТ (отеки и гипопро-теинемия в отсутствие лимфопении и гипогаммаглобулинемии).	
<i>Инфекционные (могут сопровождаться эрозивно-язвенными повреждениями слизистой оболочки или не сопровождаются):</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Малярия. Ротавирусная инфекция. Избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике. Инфекция <i>Clostridium perfringens</i>. Цитомегаловирусная инфекция. Инвазия <i>Strongyloides stercoralis</i>. Гистоплазмоз. 	<ul style="list-style-type: none"> Корь. Шистосомоз. Инфекция <i>Clostridium difficile</i>. Малакоплакия толстой кишки. Лямблиоз. Инфекция <i>Helicobacter pylori</i>. <i>Mycobacterium avium complex</i>. Паракокцидиомикоз.
<i>Неинфекционные (с образованием эрозий и язв на слизистой оболочке ЖКТ или без таковых):</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Аллергия на белок коров. молока/сои. Пурпура Шенляйн–Геноха. Болезнь Гиршпрунга. Болезнь Крона. Множественный полипоз. Пептич. эзофагит (рефлюкс-эзофагит). Исъявление/ишемия анастомоза. 	<ul style="list-style-type: none"> Эозинофильный гастроэнтерит. Эрозивный гастрит. Неспецифический язвенный колит. Реакция «трансплантат против хозяина». Некротизирующий энтероколит. Язвенный еюнит. Карцинома желудка.
<i>Неинфекционные причины с нарушением барьерных функций энтероцитов (без деструктивных изменений слизистой оболочки):</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Целиакия. Ювенильный ревматоидный артрит. Недоедание. Синдром медикаментозной гиперчувствительности. Синдром Бадда–Киари/обструкция выходящих печеночных вен/состояние после пересадки печени. 	<ul style="list-style-type: none"> Гипертрофическая гастропатия (болезнь Менетрие). Системная красная волчанка. Тропическая спру. Тяжелый железодефицит. Колит/гастрит при коллагенозах.

снижения уровня белка в сыворотке крови. В частности, потеря сывороточных белков через почки имеет место при нефротическом синдроме. Иногда потеря белка происходит через кожу. Почечные потери, в отличие от кишечных и кожных, обычно более селективные, т. е. в наибольшей степени теряются мелкие белки типа альбумина. Кроме того, гипоальбуминемия может быть следствием снижения синтеза белков из-за нарушения белково-синтетической функции печени или в результате недостаточного потребления белка с пищей, а также результатом повышенного катаболизма белков. Второй этап диагностики – выявление причины ЭЭ.

NB! В идеале, тест на ЭЭ должен идентифицировать в кале сывороточный белок, который не был секретирован, переварен или реабсорбирован в ЖКТ. Такого теста до сих пор нет

При сборе анамнеза у пациентов с отеками и гипоальбуминемией необходимо получить следующую информацию:

- особенности питания и вскармливания, имеет ли место недоедание, которое может приводить к уменьшению синтеза альбумина (квашиоркор);
- имели ли место ранее документированные заболевания почек или печени (несмотря на то, что нефротический синдром или болезни печени сами по себе могут быть причиной гипоальбуминемии, следует помнить, что они также могут способствовать повышению давления во внутрибрюшной лимфатической системе, и таким образом – потерям белка через ЖКТ);
- отмечались ли у ребенка признаки поражения мочевых путей (изменение частоты и характера мочеиспусканий, цвета мочи, болезненность при мочеиспускании), а также эпизоды повышения артериального давления;
- отмечалась ли у ребенка немотивированная слабость, утомляемость, желтушность кожных покровов;
- имели ли место какие-либо симптомы и признаки заболеваний ЖКТ (диарея, наличие крови в кале, боли в животе или любые другие желудочно-кишечные проблемы);
- не было ли ранее, начиная с пери-

ода новорожденности, асимметричных или других отеков (характерно для первичной кишечной лимфангизктазии);

- имели ли место какие-либо проблемы со стороны сердечно-сосудистой системы (врожденные пороки сердца, перенесенные перикардит, серьезная стрептококковая инфекция, а также операции на сердце).

При физикальном обследовании следует обратить внимание на:

- антропометрические показатели (рост, вес, окружность головы, толщина кожной складки); при оценке массы ребенка делать поправку на возможную задержку жидкости;

- наличие признаков острого заболевания печени (увеличение размеров печени, ее плотная консистенция, бугристость, болезненность при пальпации в правом верхнем квадранте живота);
- наличие признаков хронического заболевания печени (желтуха, спленомегалия, расширенная венозная сеть на животе);
- состояние сердечно-сосудистой системы и наличие таких симптомов как гепатоспленомегалия, асцит, двусторонние хрипы в нижних отделах легких, набухание яремных вен;
- уровень артериального давления;
- наличие изменений со стороны ЖКТ (болезненность при пальпации живота, вздутие живота, макроскопическая или микроскопическая кровь и/или слизь при пальцевом ректальном исследовании и др.);
- наличие ограниченных отеков.

Лабораторная диагностика

Все пациенты с отеками и документированной гипоальбуминемией, при отсутствии клинических или биохимических данных в пользу заболеваний печени или почек, должны быть обследованы на ЭЭ. Ранее ЭЭ считали диагнозом исключения, однако сегодня верифицировать кишечные потери белка лабораторными методами

вполне возможно. В идеале, тест на ЭЭ должен идентифицировать в кале сывороточный белок, который не был секретирован, переварен или реабсорбирован в ЖКТ. Такого «идеального теста» до сих пор нет. Но разработано 3 типа исследований, которые могут подтвердить наличие кишечных потерь белка:

- 1) методы, основанные на внутривенном введении белков, меченых радиоактивными изотопами, с последующим изучением радиоактивности кала;
- 2) методы, основанные на определении концентраций эндогенных белков в кале;
- 3) методы на основе ядерной сцинтиграфии, позволяющие не только диагностировать ЭЭ, но и определить, в каком именно отделе ЖКТ происходят потери белка. Кроме того, ядерно-магнитный резонанс был предложен как альтернативный метод диагностики ЭЭ и определения топики поражения.

Радиоизотопные методы – исторически наиболее ранние методы диагностики ЭЭ, они начали применяться еще в 50-х годах. Вначале было предложено использовать альбумин, меченый ^{131}I , однако соединение альбумина и йода было нестабильным, часть молекул распадалась, свободный радиоактивный йод всасывался из ЖКТ и выделялся с мочой, что снижало диагностическую ценность метода. Позднее была разработана методика, предполагающая использование поливинилпирролидон- ^{131}I йода (^{131}I -ПВП). ПВП – макромолекула, которая не переваривается кишечными ферментами (в отличие от альбумина) и плохо всасывается из ЖКТ. Тем не менее, ПВП не относится к нормальным метаболитам, имеет большую молекулярную массу, а также может частично всасываться и секретироваться. Кроме того, стабильность соединения ПВП с ^{131}I также не была достаточной. Всасывание йода и выделение его с мочой создавало трудности в случаях, когда при сборе кала могло иметь место загрязнение его мочой (например, у детей).

В 1961 году для диагностики ЭЭ начали использовать альбумин, меченый радиоактивным хромом (^{51}Cr). Данное соединение было более прочным, а потому абсорбция радиоактивного хрома из ЖКТ отсутствовала или была крайне низкой. В целом, радиоизотопные ме-

тоды диагностики ЭЭ в настоящее время практически не используются из-за ряда неудобств: необходимости сбора кала в течение 48–72 часов в условиях радиологического отделения, исключения загрязнения кала мочой, а также наличия лучевой нагрузки.

В 1977 году Crossley и Elliot продемонстрировали, что в кале пациентов с ЭЭ, подтвержденной выделением альбумина, меченого ^{51}Cr , отмечались также высокие уровни альфа 1-антитрипсина (A1-AT). A1-AT – эндогенный белок, отсутствующий в пище. Его молекулярная масса близка к массе альбумина. В норме A1-AT не секретируется клетками ЖКТ, не всасывается и не переваривается. A1-AT устойчив в кале при температуре 37°C и не экскретируется с мочой, что значительно упрощает процедуру забора кала. Образцы кала лиофилизируются, а A1-AT извлекается путем солиubilизации. Уровень A1-AT в кале изучается иммунологическим анализом. Возможно как определение концентрации A1-AT в кале, так и вычисление показателя клиренса A1-AT. В многочисленных исследованиях было показано, что определение концентрации фекального A1-AT является надежным методом диагностики ЭЭ и контроля эффективности лечения.

При ядерной скintiграфии для диагностики ЭЭ используется несколько белковых субстанций, меченых радиоактивными изотопами, включая индий-111 (^{111}In) – трансферрин, технеций-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) – человеческий сывороточный альбумин, и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -декстран. Последний обладает наилучшими техническими характеристиками. Возможность применения ядерной скintiграфии для диагностики ЭЭ была выявлена случайно, когда при проведении скintiграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP для выявления костных метастазов у больных раком также были выявлены потери радиоактивного вещества через кишечник, а позднее подтверждена и ЭЭ. Исследований, в которых бы сравнивалась чувствительность и специфичность ядерной скintiграфии в сравнении с определением фекального A1-AT для диагностики ЭЭ, нет. Однако, этот метод может быть чрезвычайно полезным в случаях, когда нужно определить уровень поражения и уточнить локализацию патологического процесса.

MPT используется для выявления аномалий лимфатической системы,

в том числе лимфатической системы кишечника и брюшной полости, приводящих к ЭЭ.

Помимо исследований, позволяющих документировать и локализовать потерю белка в кишечнике, обязательно назначается полное обследование для выявления причины ЭЭ. Как правило, сначала проводят культуральные и другие исследования с целью выявления инфекционных заболеваний и серологические тесты на целиакию. По показаниям проводят КТ, МРТ, скintiграфию.

Эндоскопические исследования позволяют выявить такие причины ЭЭ как гипертрофический гастрит, псевдомембранозный колит, воспалительные заболевания кишечника.

NB! Идентификация причины ЭЭ – ключ к ее лечению, так как способов ограничить потерю белка с калом, не устраняя основной причины, практически нет

Биопсия слизистой оболочки кишечника и, реже – желудка, может понадобиться для диагностики таких причин ЭЭ как болезнь Крона, НЯК, целиакия, болезнь Уиппла, лимфома, болезнь Гиршпрунга, псевдомембранозный колит, эозинофильный гастроэнтерит, аллергическая энтеропатия, а также некоторых инфекционных заболеваний. Первичная лимфангизктазия также является гистологическим диагнозом.

Лечение

Терапевтические подходы при ЭЭ зависят от ее этиологии. При ЭЭ, связанной с нарушениями лимфооттока, в том числе и при первичной лимфангизктазии, рекомендуется исключение из пищи продуктов, содержащих длинноцепочечные триглицериды.

Поскольку продукты расщепления жирных кислот с длинной цепью всасываются непосредственно в лимфатические капилляры кишечных ворсинок, элиминация их из диеты при ЭЭ способствует снижению давления в лимфатических капиллярах и лимфатической системе кишечника в целом.

Длинноцепочечные триглицериды в пище заменяются на среднецепочечные, абсорбция которых не связана с лимфатическими капил-

лярами, и соответственно не сопровождается повышением давления в лимфатических сосудах. Кроме того, пища больных ЭЭ должна быть обогащена жирорастворимыми витаминами (A, D, E, K).

Кортикостероиды, в том числе будесонид, использовались при ЭЭ у пациентов с коллагенозами, воспалительными заболеваниями кишечника и у пациентов после процедуры Fontan. У последних также была показана эффективность применения гепарина. Есть спорадические сообщения об успешном использовании циклоsporина при ЭЭ, но следует помнить, что иммуносупрессоры не должны применяться при ЭЭ, связанной с инфекционными заболеваниями.

Заключение

Несмотря на то, что экссудативная энтеропатия нечасто встречается в педиатрической практике, это состояние может представлять серьезные диагностические трудности. Установить факт потери белка с калом, даже при отсутствии возможности проведения специфических исследований, на основании одних лишь клинико-лабораторных данных, в целом не сложно. А вот для выяснения причины ЭЭ может потребоваться множество серьезных диагностических процедур. Идентификация причины ЭЭ – ключ к ее лечению, так как способов ограничить потерю белка с калом, не устраняя основной причины, практически нет. Принципиальное значение при ЭЭ имеет разграничение состояний, связанных с нарушением лимфооттока, и различных инфекционных и неинфекционных воспалительных заболеваний кишечника. Главным отличием ЭЭ на фоне нарушения лимфооттока является наличие в клинике помимо отеков и гипоальбуминемии, также стеатореи, лимфопении, гипогаммаглобулинемии, хилезного асцита, дефицита жирорастворимых витаминов.

Перечень литературы находится в редакции.

